ÜBER DIE

HIPPURSÄUREBILDUNG

IN DER NIERE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG

DER MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT DER UNIVERSITÄT STRASSBURG

VORGELEGT VON

ARTHUR HOFFMANN

AUS DARMSTADT.

LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1877.

91

ÜBER DIE

HIPPURSÄUREBILDUNG

IN DER NIERE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG

DER MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT DER UNIVERSITÄT STRASSBURG

VORGELEGT VON

ARTHUR HOFFMANN

AUS DARMSTADT.

LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1877.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent:

Prof. Dr. Schmiedeberg.

Nachdem Bunge und Schmiedeberg[1]) einen Theil der Bedingungen festgestellt hatten, unter welchen die Hippursäurebildung in der Niere stattfindet, ist es der Zweck der nachfolgenden Versuche, einige bis jetzt noch unbeantwortet gebliebene Fragen auf diesem Gebiete zu beantworten.

1. Ob die in den menschlichen Körper eingeführte Benzoësäure als Hippursäure auch in den Schweiss übergeht, wird von den einen Forschern behauptet, von den anderen dagegen geleugnet.

Schottin[2]) und Meissner und Shepard[3]) konnten nach Aufnahme von Benzoësäure keine Hippursäure im Schweisse nachweisen, während H. Meissner[4]) dieselbe unter diesen Bedingungen im genannten Secrete vorfand. Ein Versuch von Bunge und Schmiedeberg[5]), welche bei nierenlosen Fröschen nach Injection von Benzoësäure und Glykokoll die Bildung von Hippursäure nachgewiesen haben, lässt mit grosser Wahrscheinlichkeit vermuthen, dass wenigstens beim Frosche auch in den Hautdrüsen Hippursäure gebildet wird.

Da die von Bunge und Schmiedeberg[6]) zum Nachweis der Hippursäure angegebene Methode, welche bei allen meinen Versuchen benutzt wurde, ungleich sicherere Resultate gibt, als die Methoden,

---

1) Ueber die Bildung der Hippursäure. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VI. S. 233.

2) Ueber die chemischen Bestandtheile des Schweisses. Vierordt's Arch. f. phys. Heilkunde. Jahrgang XI. S. 97.

3) Untersuchungen üb. die Entstehung der Hippursäure u. s. w. Hannover 1866.

4) De sudoris secretione. Dissertation. Leipzig 1859.

5) a. a. O. S. 243.

6) a. a. O. S. 234.

welche den früheren Beobachtern zu Gebote standen, war es von um so grösserem Interesse, weitere Versuche nach dieser Richtung hin anzustellen.

Versuch I.

In einem Dampfbade, dessen Temperatur ca. 50° C. betrug, verweilte ich 40 Minuten lang. Eine halbe Stunde vor Beginn des Bades nahm ich 1,0 Grm. benzoësaures Natron und 1,0 Grm. salzsaures Glykokoll zu mir; dieselbe Quantität von beiden Substanzen beim Beginn des Bades. Der sehr bald reichlich herabrieselnde Schweiss wurde während des Bades mit einem kleinen Schwämmchen aufgetupft und in einem Glase gesammelt. Die so erhaltenen 200 C.-Ctm. Schweiss wurden sofort auf Hippursäure untersucht: Es ist keine Spur Hippursäure nachweisbar, ebensowenig Benzoësäure.

Um nun die Zeit, nach welcher die eingenommene Benzoësäure als Hippursäure ausgeschieden wird, zu bestimmen, wurde zunächst folgender Vorversuch angestellt:

Nachdem die Blase völlig entleert worden ist, werden 1,5 Grm. benzoësaures Natron eingenommen. Der Urin wird während der folgenden 2½ Stunden nach Ablauf von je einer halben Stunde entleert und gesondert auf Benzoësäure und Hippursäure untersucht. In jeder der 5 Portionen wird Hippursäure gefunden. Die Quantität derselben ist nicht sehr verschieden; in dem nach 1½ und 2 Stunden entleerten Urin ist am meisten vorhanden, von der dritten Stunde an nimmt die Quantität wieder ab. Der nach Ablauf der ersten halben Stunde entleerte Urin enthält eine geringe Menge Benzoësäure neben Hippursäure.

Bei der Wiederholung von Versuch I wurde die erste Quantität Benzoësäure und Glykokoll etwas früher eingenommen.

Versuch II.

In einem Dampfbade von ca. 50° C. verweilte ich 45 Minuten lang. 1 Stunde vor Beginn, ½ Stunde vor Beginn und zu Beginn des Bades werden je 1,0 Grm. benzoësaures Natron und 1,0 Grm. salzsaures Glykokoll genossen; im Ganzen also je 3,0 Grm. von beiden Substanzen. Vor Einnehmen der ersten Portion wird die Blase entleert und bis zu Beginn des Bades kein Urin mehr gelassen. Der in reichlicher Menge secernirte Schweiss wird wie in Versuch I gesammelt; seine Menge beträgt 260 C.-Ctm. Der während des Bades entleerte Urin (110 C.-Ctm.) wird gleichfalls gesammelt. Beide Secrete werden getrennt untersucht. Diese Untersuchung ergibt: Im Schweiss ist keine Spur von Hippur-

säure, auch keine Benzoësäure vorhanden. Im Urin findet sich Hippursäure in reichlicher Menge; dagegen keine Benzoësäure.

Aus diesen beiden Versuchen folgt, dass nach Einführen von Benzoësäure in den menschlichen Organismus weder Hippursäure noch Benzoësäure im Schweisse auftritt.

Interessant ist der Umstand, dass in dem Vorversuche, in welchem nur Benzoësäure genossen worden war, neben der Hippursäure auch Benzoësäure im Urin auftrat; während bei Versuch II, in welchem Benzoësäure und Glykokoll genommen worden war, keine Benzoësäure sondern nur Hippursäure im Urin gefunden wurde. Die Resultate dieser beiden Versuche sprechen also für eine Vereinigung des eingeführten Glykokolls mit der Benzoësäure.

Dasselbe Resultat erhielt Spengel[1]) bei einem von Bunge und Schmiedeberg[2]) ausführlich mitgetheilten Versuche. Auch ein von den zuletzt genannten Forschern[3]) angestellter Versuch bestätigt das oben angegebene Resultat; dieselben fanden nämlich nach Injection von Benzoësäure und einer äquivalenten Menge Glykokoll in die Jugularis nur Hippursäure und keine Benzoësäure im Harn des zu dem Versuche benutzten Hundes. In einem weiteren Versuche erhielten Bunge und Schmiedeberg[4]) freilich ein entgegengesetztes Resultat. —

---

2. Um nun einen weiteren Beweis dafür beizubringen, dass es das eingeführte Glykokoll ist, welches sich mit der Benzoësäure zu Hippursäure verbindet, wurden in den folgenden Versuchen statt des Glykokolls andere Amidosäuren von vollkommen gleichen Eigenschaften, zunächst **Alanin**[5]) $C_3H_7NO_2$, zugesetzt, in der Erwartung, dass sich dann der gewöhnlichen Hippursäure homologe Säuren, im vorliegenden Falle also die bisher unbekannte Alaninhippursäure $C_{10}H_{11}NO_3$, bilden würden.

Versuch III.

Ein ausserordentlich grosser Hund wird durch Verbluten und Compression der Trachea getödtet. Es werden auf diese Weise 2050 C.-Ctm. Blut erhalten. Die Durchleitung des defibrinirten und colirten Blutes durch die eine ausgeschnittene Niere beginnt 1 St. 20 Min. nach dem Tode des Thieres. Zu Beginn der Durchleitung

---

1) Ueber den chemischen Vorgang bei der Bildung d. Hippursäure. Bern 1875.

2) a. a. O. S. 248.

3) a. a. O. S. 244.

4) a. a. O. S. 248.

5) α—Amidopropionsäure, durch die Güte des Herrn Professor Nencki in Bern erhalten.

werden dem Blute 1,22 Grm. Benzoësäure und die äquivalente Menge (0,89 Grm.) Alanin zugesetzt. 1½ Stunden nach Beginn der Durchleitung werden weitere 1,22 Grm. Benzoësäure und 0,89 Grm. Alanin und nach weiteren 1 St. 50 Min. schliesslich nochmals dieselbe Quantität beider Substanzen zugesetzt: im Ganzen also 3,66 Grm. Benzoësäure und 2,67 Grm. Alanin. Die Durchleitung dauert 6½ Stunden. Druck meist 100 Mm. Hg; nie mehr als 200 Mm. Hg; das Blut fliesst stets im Strahl aus der Vene ab. Bei 130 Mm. Hg fliessen in 10 Min. 800 C.-Ctm. Blut ab, so dass also während der ganzen Dauer des Versuches etwa 31 Liter durchgeleitet werden; dasselbe Blut passirt die Niere etwa 15mal. Aus dem Ureter fliessen mehrere C.-Ctm. einer schwach gelben Flüssigkeit aus.

12 Stunden nach Beendigung der Durchleitung beginnt die gemeinschaftliche Untersuchung des durchgeleiteten Blutes, der Flüssigkeit aus dem Ureter und der Niere; dieselbe wird genau wie diejenige auf gewöhnliche Hippursäure ausgeführt. Es wird hierbei eine Säure erhalten, welche in grossen weissen, von gewöhnlichen Hippursäurekrystallen völlig verschiedenen Nadeln krystallisirt. Ihre Löslichkeitsverhältnisse sind ähnlich denjenigen der gewöhnlichen Hippursäure; sie sind nur dadurch unterschieden, dass die erhaltene Säure sich in heissem Wasser weniger leicht löst, als die gewöhnliche Hippursäure. Beim Erhitzen sublimirt sie zu Benzoësäure, von welcher sie sich durch ihre Unlöslichkeit in Petroleumäther leicht unterscheiden lässt. Das Gewicht der völlig reinen, über Schwefelsäure getrockneten Krystalle beträgt 0,3975 Grm. Bei der versuchten Darstellung des Silbersalzes zersetzte sie sich leider zu Benzoësäure, so dass das benzoësaure Salz erhalten wurde. Die Elementaranalyse, welche mit dem Rest der Substanz angestellt werden sollte, missglückte. Leider fehlte die zu einer Wiederholung des Versuches nöthige Quantität Alanin; es war deshalb nicht möglich, mit Sicherheit nachzuweisen, dass die erhaltene Säure in der That die erwartete Alaninhippursäure war.

Die Durchleitungsversuche durch die ausgeschnittene Niere wurden ganz in derselben Weise wie von Bunge und Schmiedeberg[1]) ausgeführt. Das aus der Vene abgeflossene Blut wurde bei den mit sauerstoffhaltigem Blute angestellten Versuchen stets, bevor es von Neuem durch die Niere geleitet wurde, mit atmosphärischer Luft so lange geschüttelt, bis es wieder eine arterielle Farbe angenommen hatte und dann colirt.

Ein dem vorigen vollkommen analoger Versuch wurde in der Weise angestellt, dass statt Glykokoll eine weitere Amidosäure,

1) a. a. O. S. 246.

nämlich das käufliche **Leucin** $C_6H_{13}NO_2$, zugesetzt wurde, um so eventuell die noch unbekannte Leucinhippursäure $C_{13}H_{17}NO_3$ zu erhalten. Da Kalbsblut und Kalbsnieren leichter zugänglich waren, als dieselben Organe vom Hunde, wurde der folgende Versuch am Kalbe angestellt, dessen Blut und Nieren nach den Untersuchungen von Bunge und Schmiedeberg[1]) unter normalen Verhältnissen ebenfalls keine Hippursäure enthalten.

Versuch IV.

1/2 Stunde nach dem Tode durch Verbluten werden einem Kalbe die Nieren herausgenommen. Von drei anderen Kälbern, welche 1 Stunde vor dem erwähnten Thiere ebenfalls durch Verbluten getödtet waren, wird das Blut (2800 C.-Ctm.) defibrinirt und colirt. Die Durchleitung durch die eine Niere beginnt 50 Min. nach dem Herausschneiden. Zu Beginn der Durchleitung werden 1,22 Grm. Benzoësäure und die äquivalente Menge (1,31 Grm.) Leucin dem Blute zugesetzt; dieselbe Quantität 1 St. 50 Min. nach Beginn der Durchleitung und schliesslich nochmals dieselbe Quantität 2 Stunden später; im Ganzen also 3,66 Grm. Benzoësäure und 3,93 Grm. Leucin. Dauer der Durchleitung 6 St. 20 Min. Trotz Steigerung des Druckes auf 260 Mm. Hg fliesst das Blut nur in Tropfen aus der Vene ab; die ganze Blutmenge passirt nur etwa 2 mal die Niere. Aus dem Ureter fliessen mehrere C.-Ctm. einer anfangs hellen, später mehr röthlichen Flüssigkeit aus.

21 Stunden nach Beendigung der Durchleitung wird die Untersuchung des Blutes, der Nieren und der aus dem Ureter ausgeflossenen Flüssigkeit genau wie bei gewöhnlicher Hippursäure vorgenommen. Die schliesslich erhaltenen Krystalle werden mit den beim nächsten Versuche gewonnenen vereinigt.

Da bei Versuch IV das Blut, vielleicht wegen Quellungen des jugendlichen Nierengewebes, nur sehr langsam circulirte, wurde derselbe beim Hunde wiederholt, und von weiteren Versuchen am Kalbe Abstand genommen.

Versuch V.

Ein grosser Hund wird durch Verbluten aus der Carotis getödtet; die Menge des dabei erhaltenen Blutes beträgt 1660 C.-Ctm. 1 1/4 Stunde nach dem Tode des Thieres beginnt die Durchleitung des defibrinirten und colirten Blutes, dem 1,22 Grm. Benzoësäure und 1,31 Grm. Leucin zugesetzt waren, durch die eine ausge-

1) a. a. O. S. 251.

schnittene Niere. 1½ Stunden nach Beginn der Durchleitung werden weitere 1,22 Grm. Benzoësäure und 1,31 Grm. Leucin dem Blute zugesetzt. Dauer der Durchleitung 5½ Stunden. Druck durchschnittlich 160—180 Mm. Hg. Die Menge des ausfliessenden Blutes beträgt während 10 Minuten durchschnittlich 180 C.-Ctm.; im Ganzen fliessen also durch die Niere etwa 6 Liter. Nur ganz kurz fliesst ein continuirlicher Strahl ab, sonst nur einzelne Tropfen. Aus dem Ureter fliessen mehrere C.-Ctm. einer ziemlich klaren, gelblich-röthlichen Flüssigkeit aus.

Die gemeinschaftliche Untersuchung des Blutes, der Niere und der Flüssigkeit aus dem Ureter beginnt 18 Stunden nach Beendigung des Versuches und wird in derselben Weise wie bei gewöhnlicher Hippursäure vorgenommen. Es wird hierbei eine geringe Quantität normaler Hippursäure gewonnen, welche mit den bei Versuch IV erhaltenen, ebenfalls aus gewöhnlicher Hippursäure bestehenden Krystallen vereinigt wird. Die so erhaltene Menge beträgt zusammen, der Schätzung nach, etwa 0,04 Grm.

Aus Versuch IV und V folgt, dass das käufliche Leucin sich beim Durchleiten durch die Niere entweder gar nicht mit Benzoësäure verbindet, oder dass die hierbei gebildete Säure sich bei den Manipulationen, welche zum Zweck ihrer Darstellung mit der zu untersuchenden Flüssigkeit vorgenommen werden, zersetzt.

Der Umstand, dass sich in Versuch IV und V eine geringe Menge gewöhnlicher Hippursäure gebildet hat, findet seine Erklärung darin, dass in dem reinen Blut oder der Niere eine geringe Quantität Glykokoll enthalten gewesen ist, welches sich mit der zugesetzten Benzoësäure zu gewöhnlicher Hippursäure vereinigt hat. Es steht dies im besten Einklang mit einem Versuch von Bunge und Schmiedeberg[1]; dieselben erhielten ebenfalls bei einem Durchleitungsversuch durch die Hundeniere nach Zusatz von Benzoësäure ohne Glykokoll zum Blut eine geringe Quantität gewöhnlicher Hippursäure. —

---

3. Dass die Blutkörperchen eine wesentliche Rolle bei der Bildung der Hippursäure in der Niere spielen, geht aus den Resultaten mehrerer von Bunge und Schmiedeberg[2]) angestellter Versuche mit Sicherheit hervor.

Die bis jetzt noch unbeantwortete Frage, welcher Art die Rolle der Blutkörperchen bei der Hippursäurebildung ist, sollte durch die folgenden Versuche beantwortet werden.

Zunächst handelte es sich darum, zu bestimmen, ob die Blutkörperchen **nur in intactem Zustande** eine Bildung von

1) a. a. O. S. 249. 2) a. a. O. S. 254.

Hippursäure ermöglichen, oder ob auch nach ihrer Zerstörung die verschiedenen chemischen Bestandtheile des Blutes dieselbe Wirkung auszuüben im Stande sind. Ein in folgender Weise angestellter Versuch sollte nach dieser Richtung hin den Ausschlag geben:

Ein sehr grosser Hund wird durch Verbluten aus der Carotis getödtet; hierbei werden 1550 C.-Ctm. Blut erhalten, welche defibrinirt und colirt werden. Sodann werden durch Einleiten von völlig reinem Aether die Blutkörperchen im gewonnenen Blute total zerstört. Der Aether wird vermittelst energischen Durchleitens von Luft vollständig entfernt, etwa 20 C.-Ctm. destillirtes Wasser dem Blute zugesetzt und letzteres nochmals colirt. $1^1/_2$ Stunden nach dem Tode des Thieres beginnt der Versuch der Durchleitung durch die eine ausgeschnittene Niere mit dem vorerst von jedem sonstigen Zusatz freien, in der oben angegebenen Weise behandelten Blute. Eine Durchleitung war jedoch nicht ausführbar, da absolut kein Blut aus der Vene abfloss, obwohl der Druck bis auf 300 Mm. Hg gesteigert und zum Ueberfluss die in Blut gelegte Niere durch Erwärmen auf einem Wasserbade auf die normale Körpertemperatur gebracht wurde. Auch aus dem Ureter floss keine Flüssigkeit aus. Bei der Untersuchung der Niere wurde in keiner Arterie ein Blutgerinnsel gefunden, sämmtliche Arterien waren prall mit Blut gefüllt; das Circulationshinderniss lag also darin, dass die Capillaren für die Blutflüssigkeit nach der Zerstörung der Blutkörperchen nicht durchgängig sind. —

Die Frage, ob die Blutkörperchen nur als **Sauerstoffträger** bei der Hippursäurebildung wirken, sollte durch die folgenden Versuche erledigt werden.

Wegen der bedeutenden Schwierigkeiten, welche mit der vollständigen Verdrängung des Blutsauerstoffes vermittelst eines indifferenten Gases, z. B. Stickstoff, verbunden sind, wurde bei den folgenden Durchleitungsversuchen der Sauerstoff durch **Kohlenoxyd** aus dem Blute verdrängt.

Versuch VI.

Ein kleiner Hund wird durch Verbluten aus der Carotis und Compression der Trachea getödtet. Die bei der Verblutung erhaltenen 230 C.-Ctm. Blut werden defibrinirt, colirt und durch Einleiten eines Kohlenoxydstromes sauerstofffrei gemacht. $^1/_2$ Stunde nach dem Tode werden 50 C.-Ctm. des so behandelten Blutes durch die eine ausgeschnittene Niere geleitet, besonders gesammelt und gemeinschaftlich mit der anderen Niere

untersucht. Die weiteren 180 C.-Ctm. des Blutes werden mit 0,488 Grm. Benzoësäure und einer äquivalenten Menge (0,446 Grm.) salzsauren Glykokolls versetzt und durch die nämliche Niere geleitet. Durch das aus der Vene auslaufende Blut wird stets von Neuem ein Kohlenoxydstrom geleitet, ehe es der Nierenarterie wieder zugeführt wird. Aus dem Ureter fliessen während der ganzen Dauer des Versuches einige Tropfen einer fast vollständig klaren Flüssigkeit ab. Dauer der Durchleitung $2^1/_2$ Stunden; dasselbe Blut passirte die Niere etwa 15mal, im Ganzen fliessen also durch etwa 3 Liter. Druck nie mehr als 180 Mm. Hg. Der Gasometer, welcher den Druck der Wasserleitung auf das Blut in dem Reservoir übertrug, war mit Kohlenoxyd gefüllt, so dass der über dem durchzuleitenden Blute befindliche Raum zum grössten Theile von Kohlenoxyd eingenommen wurde.

Die zuletzt durchgeleiteten 180 C.-Ctm. Blut werden sofort gemeinschaftlich mit der zum Versuche benutzten Niere auf Hippursäure untersucht. Gesondert hiervon wird dieselbe Untersuchung an der anderen Niere nebst den anfangs durchgeleiteten 50 C.-Ctm. Blut ausgeführt. Bei keiner von beiden Untersuchungen war eine Spur von Hippursäure zu finden.

Ein weiterer Versuch mit Kohlenoxydblut wird in etwas modificirter Weise angestellt:

Versuch VII.

Ein mittelgrosser Hund wird durch Verbluten aus der Carotis und Compression der Trachea getödtet. Die auf diese Weise erhaltene Blutmenge beträgt 600 C.-Ctm., welche defibrinirt und colirt werden. 350 C.-Ctm. hiervon werden in derselben Weise wie bei Versuch VI, vermittelst Durchleiten eines Kohlenoxydstromes, sauerstofffrei gemacht; die übrigen 250 C.-Ctm. werden einstweilen zurückgestellt. Die Durchleitung des Kohlenoxydblutes durch die eine ausgeschnittene Niere beginnt 1 Stunde nach dem Tode des Thieres. Nachdem zuerst 140 C.-Ctm. zur Entfernung des noch in der Niere befindlichen sauerstoffhaltigen Blutes durchgeleitet worden sind, werden 0,48 Grm. benzoësaures Natron und eine äquivalente Menge (0,36 Grm.) salzsaures Glykokoll dem Kohlenoxydblute zugesetzt und mit der Durchleitung fortgefahren. 1 Stunde nach Zusetzen der ersten Portion werden weitere 0,48 Grm. benzoësaures Natron und 0,36 Grm. salzsaures Glykokoll zugesetzt. Wie in Versuch VI wurde auch bei diesem Versuche durch das aus der Vene ausgeflossene Blut vor seiner weiteren Durchleitung ein Kohlenoxydstrom geleitet; auch stand das durchzuleitende Blut wieder mit

einem mit Kohlenoxyd gefüllten Gasometer in Verbindung. Zwei Stunden nach Beginn der Durchleitung wird dieselbe unterbrochen. Druck durchschnittlich 160 Mm. Hg; zuerst war die Ausflussgeschwindigkeit bedeutend geringer als zuletzt. Es fliessen nämlich anfangs bei 100 Mm. Hg in 10 Minuten nur 150 C.-Ctm. ab; dagegen zuletzt bei 160 Mm. Hg in derselben Zeit 500 C.-Ctm. Im Ganzen flossen durch die Niere etwa 4 Liter; dasselbe Blutquantum passirte die Niere also 12mal.

Das Kohlenoxydblut wird jetzt mit Fliesspapier von der Oberfläche der Niere entfernt, die Zuleitungsröhren gereinigt und die Nierenarterie mit einem zweiten Reservoir in Verbindung gesetzt, welches die 250 C.-Ctm. des sauerstoffhaltigen Blutes enthält und mit einem mit reiner Luft gefüllten Gasometer zur Fortpflanzung des Druckes der Wasserleitung verbunden ist. Zuerst werden 30 C.-Ctm. zur Entfernung des noch in der Niere befindlichen Kohlenoxydblutes durchgeleitet und entfernt. Sodann werden 0,48 Grm. benzoësaures Natron und 0,36 Grm. salzsaures Glykokoll zu den noch übrigen 220 C.-Ctm. reinen Blutes zugesetzt und dasselbe $1\frac{1}{2}$ Stunden durch die Niere geleitet. Das aus der Vene abfliessende Blut war stark reducirt. Die Ausflussgeschwindigkeit des sauerstoffhaltigen Blutes war im Vergleich zu derjenigen des Kohlenoxydblutes sehr gering; bei 160 Mm. Hg flossen in 10 Minuten nur 100 C.-Ctm. ab. Im Ganzen also etwa 1 Liter, oder dasselbe Blutquantum passirte die Niere 4mal.

Die zuletzt durchgeleiteten 220 C.-Ctm. mit der Niere werden gesondert von dem anfangs durchgeleiteten Kohlenoxydblut untersucht. Beide Untersuchungen beginnen 18 Stunden nach Ende der Durchleitung und geben folgendes Resultat: In dem zuerst durchgeleiteten Kohlenoxydblute ist keine Spur von Hippursäure. Dagegen findet sich in dem zuletzt durchgeleiteten, sauerstoffhaltigen Blute und der Niere eine geringe Quantität Hippursäure, welche aus dem schliesslich erhaltenen Syruptropfen herauskrystallisirt; dieselbe wiegt umkrystallisirt, ungewaschen, über Schwefelsäure getrocknet 0,005 Grm.

Aus Versuch VI und VII folgt, dass bei der Durchleitung von Benzoësäure-Glykokollhaltigem Blute, dessen Sauerstoff durch Kohlenoxyd verdrängt ist, keine Hippursäure in der Niere gebildet wird. Ferner ergibt sich aber aus Versuch VII, dass die ausgeschnittene Niere, nachdem 2 Stunden lang Kohlenoxydblut durch dieselbe geleitet worden war, immer noch die Fähigkeit besitzt, bei

Durchleitung von sauerstoffhaltigem Blute Hippursäure aus Benzoësäure und Glykokoll zu bilden.

Auf den ersten Blick scheint sich demnach die Thatsache, dass beim Durchleiten von Kohlenoxydblut keine Hippursäure gebildet wird, einfach aus dem Umstande zu erklären, dass demselben der Sauerstoff fehlt. Allein vergleicht man die minime Quantität (ungewaschen 0,005 Grm.) Hippursäure, welche sich in Versuch VII während der 1½ stündigen Durchleitung des sauerstoffhaltigen Blutes gebildet hat, mit der wesentlich bedeutenderen Menge (0,05 Grm.), welche Bunge und Schmiedeberg[1]) in einem 3stündigen Durchleitungsversuche durch die 5½ Stunden nach dem Tode des Thieres ausgeschnittenen Nieren mit sauerstoffhaltigem Blute erhalten haben; so wirft sich die Vermuthung auf, dass das Kohlenoxydblut während der 2stündigen Durchleitungsperiode auf das Nierengewebe, ausser dass es dasselbe nicht ernährt hat, auch eine speciell giftige Wirkung ausgeübt hat.

Wie oben genauer angegeben ist, war bei Versuch VII die Ausflussgeschwindigkeit des Kohlenoxydblutes bedeutend grösser, als diejenige des nachher durchgeleiteten sauerstoffhaltigen Blutes; erstere nahm ausserdem bis zum Ende der Durchleitung stetig zu. Vielleicht dürfte sich diese Thatsache dadurch erklären lassen, dass die Gefässe durch das Kohlenoxydblut gelähmt wurden, nachher aber durch den zugeführten Sauerstoff ihre Contractilität wieder bis zu einem gewissen Grade erlangten. A. Mosso[2]) fand bei seinen Durchleitungsversuchen durch die überlebende, ausgeschnittene Niere ebenfalls eine freilich geringere Zunahme der Ausflussgeschwindigkeit bei Durchleiten von Kohlenoxydblut gegenüber der Geschwindigkeit des Sauerstoffblutes. Dieser quantitative Unterschied findet wohl in dem Umstande seine Erklärung, dass derselbe den Kohlenoxydblutstrom nach wesentlich kürzerer Zeit durch den Sauerstoffblutstrom ersetzte, als dies in Versuch VII der Fall war. Das Kohlenoxydblut hatte deshalb offenbar in den Versuchen von A. Mosso nicht die nöthige Zeit, um seine volle Wirkung auf die Gefässe ausüben zu können; wie lange Zeit derselbe das Kohlenoxydblut durch die Niere geleitet hat, ist nicht angegeben. Der oben erwähnte Unterschied kann jedoch ferner auch dadurch bedingt sein, dass die von A. Mosso benutzte Niere schon 20 Stunden vor Beginn des Versuches ausgeschnitten worden war, während die Durchleitung in Versuch VII schon 1 Stunde nach dem Tode des Thieres begann, dass mithin die ausgeschnittene Niere sich, je nachdem sie kurz oder lang seit dem Tode des Thieres gelegen hat, bei der Einwirkung des Kohlenoxydblutes verschieden verhält. —

1) a. a. O. S. 250.

2) Von einigen neuen Eigenschaften der Gefässwand. Berichte über die Verh. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Math.-phys. Klasse. 26. Bd. S. 337. Leipzig 1874.

4. Dass bei der Bildung der Hippursäure das intacte Gewebe der Niere eine Rolle spielt und sich dieselbe nicht etwa durch die Einwirkung gewisser chemischer Bestandtheile, die auch im isolirten Zustande diese Wirkung beibehalten, an diesem Processe betheiligt, haben Bunge und Schmiedeberg[1]) durch Versuche erwiesen. Die weitere, durch die Resultate von Versuch VI und namentlich Versuch VII schon mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit bejahte Frage, ob die Bildung der Hippursäure eine Function des **lebenden** Nierengewebes sei, sollte deshalb durch weitere Versuche erledigt werden.

Bunge und Schmiedeberg[2]) konnten bei der Durchleitung durch eine seit 2 mal 24 Stunden ausgeschnittene Niere die Bildung einer freilich geringen Quantität Hippursäure mit Sicherheit constatiren. Da jedoch Durchleitungsversuche durch noch längere Zeit vorher ausgeschnittene Nieren wegen der immer mehr abnehmenden Ausflussgeschwindigkeit bald ganz unmöglich gemacht würden, wurde von einer Beantwortung auf diesem Wege Abstand genommen.

Dagegen wurde die Lösung dieser Frage durch künstliche Tödtung des Nierengewebes versucht. Zur Vergiftung der Niere wurde das **Chinin** gewählt, welches nach den von Binz[3]) an weissen Blutkörperchen und verschiedenen Protozoen angestellten Versuchen speciell tödtend auf die Zellen einwirkt und die Lebenserscheinungen derselben vernichtet.

Versuch VIII.

Ein grosser Hund wird durch Verbluten aus der Carotis und Compression der Trachea getödtet. Das so erhaltene Blut beträgt 1250 C.-Ctm.; es wird defibrinirt, colirt und mit 0,625 Grm. salzsaurem Chinin (1,0 Grm. Chin.: 2000 C.-Ctm. Blut) versetzt. Die Durchleitung durch die eine ausgeschnittene Niere beginnt 1 Stunde nach dem Tode des Thieres. Zuerst werden zur vollständigen Vergiftung der Niere 120 C.-Ctm. des mit Chinin versetzten Blutes durchgeleitet. Alsdann werden dem Blute 0,88 Grm. Glykokoll und die äquivalente Menge (1,2 Grm.) Benzoësäure zugesetzt; nach Verlauf von 2 Stunden weitere 1,1 Grm. salzsaures Glykokoll und 1,2 Grm. Benzoësäure. Dauer der Durchleitung 4 Stunden. Druck meist

1) a. a. O. S. 251.

2) a. a. O. S. 250.

3) Ueber die Einwirkung des Chinins auf Protoplasmabewegungen. Schultze's Arch. f. mikr. Anat. Bd. III. S. 383. Bonn 1867.

nur 70 Mm. Hg, bei 50 Mm. Hg läuft das Blut schon im continuirlichen Strahle aus der Vene ab; nur während der letzten Stunde wurde der Druck auf 150 Mm. Hg gesteigert. In 10 Minuten fliessen bei 70 Mm. Hg 610 C.-Ctm. Blut aus der Vene ab; während der ganzen Versuchsdauer also etwa 15 Liter, dieselbe Blutmenge passirt die Niere demnach 12mal.

Die 14 Stunden nach Beendigung der Durchleitung begonnene, gemeinschaftliche Untersuchung des Blutes und der Niere gibt folgendes Resultat: Es hat sich eine geringe Quantität Hippursäure gebildet; das Gewicht der umkrystallisirten, über Schwefelsäure getrockneten Krystalle beträgt 0,034 Grm.

Die Ausflussgeschwindigkeit des Blutes wird, wie die bei Versuch VIII sowohl, als auch bei den beiden folgenden Versuchen angegebenen Zahlen genauer zeigen, durch den Chininzusatz eher vermehrt als vermindert.

In der Annahme, dass in Versuch VIII sich nur deshalb überhaupt Hippursäure gebildet hat, weil die Vergiftung der Niere nicht vollständig gewesen ist, wurde im folgenden Versuche die Quantität des Chinins vermehrt und die Benzoësäure und das Glykokoll erst nach längerem Durchleiten des Chininblutes diesem zugesetzt.

Versuch IX.

Ein mittelgrosser Hund wird durch Verbluten aus der Carotis getödtet; es werden 550 C.-Ctm. Blut erhalten, diese werden defibrinirt, colirt und mit 0,5 Grm. salzsaurem Chinin (1,0 Grm. Chin.: 1100 C.-Ctm. Blut) versetzt. Zuerst werden 440 C.-Ctm. des so behandelten Blutes zur Vergiftung der einen ausgeschnittenen Niere durch dieselbe geleitet; die Durchleitung beginnt 1 Stunde nach dem Tode des Thieres. Sodann werden 0,96 Grm. benzoësaures Natron und 0,73 Grm. salzsaures Glykokoll zugesetzt; 1 Stunde später weitere 0,48 Grm. benzoësaures Natron und 0,37 Grm. salzsaures Glykokoll. Dauer der Durchleitung, von dem ersten Benzoësäurezusatz an gerechnet, 3 Stunden. Druck durchschnittlich 80 Mm. Hg, nie mehr als 120 Mm. Hg; bei 80 Mm. Hg fliessen während 10 Minuten 500 C.-Ctm. ab, stets im Strahl. Im Ganzen fliessen ab 9 Liter; dasselbe Blutquantum passirt die Niere etwa 17mal.

Die Untersuchung des Blutes und der Niere beginnt 21 Stunden nach Beendigung der Durchleitung; es wird eine geringe Quantität, der Schätzung nach etwa 0,02 Grm., Hippursäure gefunden.

Der folgende Versuch wurde wieder etwas modificirt, um die Einwirkung des Chinins womöglich noch zu verstärken.

Versuch X.

Ein mittelgrosser Hund wird durch Verbluten aus der Carotis getödtet; es werden 900 C.-Ctm. Blut erhalten, welche defibrinirt, colirt und mit 0,82 Grm. salzsaurem Chinin (1,0 Grm. Chin.: 1100 C.-Ctm. Blut) versetzt werden. Die Durchleitung des so behandelten Blutes durch die eine ausgeschnittene Niere beginnt 1 Stunde nach dem Tode des Thieres und dauert 1 Stunde. Hierauf werden 0,96 Grm. benzoësaures Natron und 0,73 Grm. salzsaures Glykokoll dem Blute zugesetzt und mit der Durchleitung fortgefahren. 1 Stunde nach diesem Zusetzen werden weitere 0,48 Grm. benzoësaures Natron und 0,36 Grm. salzsaures Glykokoll zugesetzt. Ende der Durchleitung 2 Stunden nach Zusetzen der ersten Portion Benzoësäure. Druck nie mehr als 200 Mm. Hg; gewöhnlich 160 Mm. Hg. Bei 160 Mm. Hg fliessen während 10 Minuten 600 C.-Ctm. Blut aus; in den letzten 2 Stunden also 7 Liter oder dieselbe Blutmenge 8 mal.

Die Untersuchung des Blutes und der Niere beginnt 21 Stunden nach Beendigung der Durchleitung. Es wird dabei eine geringe Quantität Hippursäure gefunden; das Gewicht der unreinen Krystalle sammt der zu einer syrupösen Masse eingetrockneten Mutterlauge beträgt 0,059 Grm.; die umkrystallisirten reinen Krystalle wiegen nur 0,0109 Grm.

Aus den Versuchen VIII, IX und X folgt, dass durch die Vergiftung der Niere mit Chinin die Fähigkeit derselben, Hippursäure zu bilden, sehr bedeutend herabgesetzt wird. Im Vergleich mit anderen Durchleitungsversuchen durch die normale Niere, hätte sich z. B. in Versuch VIII etwa die sechsfache Quantität der wirklich gebildeten Hippursäure ohne diesen Einfluss des Chinins bilden müssen. In Versuch X ferner war offenbar in Folge der noch länger dauernden Einwirkung des Chininhaltigen Blutes auf das Nierengewebe vor Zusatz von Benzoësäure und Glykokoll die Quantität der gebildeten Hippursäure noch geringer, als in den Versuchen VIII und IX. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass, wenn es einmal gelungen ist, das Nierengewebe vollständig mit Chinin zu vergiften, oder mit anderen Worten: das Leben des gesammten Nierengewebes zu zerstören, die Fähigkeit der Niere, aus Benzoësäure und

Glykokoll Hippursäure zu bilden, damit auch vollständig erloschen ist.

Aus den Resultaten sowohl der Versuche VI und VII, als auch namentlich der Versuche VIII, IX und X erscheint demnach der Schluss gerechtfertigt, dass die Fähigkeit, aus Benzoësäure und Glykokoll Hippursäure zu bilden, eine Function der **lebenden** Niere ist. —

Strassburg i. E., Anfang März 1877.